



Abordaje clínico y diagnóstico de la acidosis tubular renal

Mara Medeiros Domingo,^{1,2} Laura Escobar Pérez,³ Ricardo Muñoz Arizpe¹

Resumen

La acidosis tubular renal (ATR) comprende defectos de transporte en la reabsorción de bicarbonato y/o la excreción de hidrogeniones. Se clasifica según estudios clínicos o funcionales en distal, proximal, combinada e hiperkalemica. En general, se caracteriza por una tasa de filtración glomerular normal y acidosis metabólica hiperclorémica, con brecha aniónica plasmática normal y, clínicamente, retardo en el crecimiento ponderal, poliuria, polidipsia, raquitismo refractario. Se analiza la situación en México —donde se han detectado falsos diagnósticos— y se enfatiza en el abordaje diagnóstico.

Palabras clave: ATR, falla de medro, hipercloremia, bicarbonato, pediatría.

Summary

Renal tubular acidosis (RTA) includes transport defects in bicarbonate reabsorption and/or hydrogen excretion. It is classified according to clinical or functional studies in distal, proximal, combined, and hyperkalemic. In general, it is characterized by a normal glomerular filtration rate and hyperchloremic metabolic acidosis with normal plasma anion gap, and clinically, delayed weight growth, polyuria, polydipsia, refractory rickets. The situation in Mexico is analyzed—since false diagnoses have been detected—and the diagnostic approach is emphasized.

Key words: RTA, failure to thrive, hyperchloremia, bicarbonate, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La acidosis metabólica sistémica es el trastorno del equilibrio ácido-base más frecuente en pediatría y se define como la ganancia de hidrogeniones o la pérdida de bicarbonato del espacio extracelular. Esta situación clínica se presenta por mecanismos renales o extrarrenales y puede o no cursar con desviación del pH sanguíneo por debajo de

7.35. En el primer caso, se trata de una acidosis metabólica descompensada, y en el segundo, de acidosis metabólica compensada con alcalosis respiratoria.¹

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica de brecha aniónica normal e hipercloremia y es ocasionada por un defecto en la excreción urinaria de hidrogeniones y/o en la reabsorción tubular de bicarbonato.

En 2012 se reportó en nuestro país un incremento en el número de casos falsamente diagnosticados como ATR,² lo que incluso llevó a la Secretaría de Salud a elaborar una guía de práctica clínica para este padecimiento.³ Describimos en forma breve la fisiopatología de la ATR, así como el abordaje diagnóstico y tratamiento.

¹ Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de la UNAM, México.

³ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina de la UNAM, México.

Correspondencia:

Dra. Mara Medeiros Domingo

Correo electrónico: medeiro.mara@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Historia

En 1935 Lightwood describió los hallazgos de autopsia de seis niños de entre cinco y 11 meses, sin antecedente de enfermedad renal, y en quienes encontró depósitos de calcio renales;⁴ en 1936 Butler reportó cinco casos con deshidratación, acidosis hiperclorémica y calcificaciones renales.⁵ El término ATR se acuñó en 1951, en tres pacientes con acidosis y osteomalacia, en donde el defecto se

identificó en el túbulo distal.⁶ En 1967 Rodríguez-Soriano describió la ATR proximal en dos pacientes con un bajo umbral renal de bicarbonato.⁷ Por esta razón, se clasificó la ATR en tipo 1 y tipo 2, por el orden cronológico en el que fueron descritas. En algunos pacientes, se encontró dificultad en determinar si el defecto era proximal o distal, por lo que se clasificó como ATR mixta o tipo 3; sin embargo, al estudiar con detenimiento estos casos, se concluyó que eran una variante de la ATR distal.^{8,9} El defecto tubular mixto también se ha documentado en pacientes que heredan en forma recesiva una mutación en el gen de la anhidrasa carbónica tipo II, localizado en el cromosoma 8q22, que ocasiona acidosis tubular, osteopetrosis y retraso mental. La mayoría de estos casos se ha reportado en pacientes de Oriente Medio y África del Norte (75%).¹⁰ La acidosis tipo 4 o hipercalemica se presenta en casos donde no se produce amonio, ya sea por efecto de medicamentos, o bien, por deficiencia o resistencia a la aldosterona.¹¹

Los primeros casos clínicos de ATR en México fueron descritos en 2014,¹² y se reportaron las mutaciones genéticas en nueve pacientes en 2016.¹³

Regulación del equilibrio ácido-base

El pH sanguíneo se mantiene en un margen estrecho, entre 7.35 y 7.45, gracias a una serie de mecanismos moleculares complejos presentes en el riñón y el pulmón, lo cual asegura el funcionamiento celular.

La dieta típica genera aproximadamente 1 mEq/kg/día de hidrogeniones (H^+) en un adulto y 1-3 mEq/kg/día en niños. Los niños pequeños y escolares producen mayor cantidad de ácido que un adulto, en parte, por el consumo de amortiguadores, hidroxilo y fosfato, en el proceso natural de formación del hueso para elaborar hidroxiapatita. La mayoría de los ácidos generados son, entonces, neutralizados por el bicarbonato (HCO_3^-). La formación de ácido carbónico (H_2CO_3) conduce de inmediato a su conversión en agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2), el cual se elimina por los pulmones.

El riñón controla el balance ácido-base a través de tres mecanismos: 1) reabsorción de bicarbonato, 2) excreción de ácidos o álcalis (según la necesidad) y 3) síntesis de amonio y bicarbonato.¹⁴⁻¹⁶

Prácticamente todo el bicarbonato filtrado se reabsorbe en la nefrona: del 80 al 90% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal y del 10 al 15% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle; el resto, alrededor del 5%, por el túbulo colector. La reabsorción tubular de bicarbonato se acompaña de la excreción de H^+ a la luz tubular, a cambio de Na^+ , a través del intercambiador de sodio/hidrogeniones (NHE3) y, en menor proporción, por la bomba de H^+ V-ATPasa (ATPasa vacuolar) en la membrana apical. El H^+

se une al HCO_3^- y forma ácido carbónico (H_2CO_3), que se transforma por la anhidrasa carbónica luminal (tipo IV) en agua (H_2O) y bióxido de carbono (CO_2); éste último se difunde al interior de la célula, donde es hidratado por la anhidrasa carbónica citosólica (tipo II) para formar H_2CO_3 , que se disocia en un ión H^+ y un ión HCO_3^- ; de tal manera que el H^+ es secretado y el HCO_3^- sale de la célula por medio de un cotransportador electrogénico de sodio/ HCO_3^- (NBCe1).¹¹

En el metabolismo se producen dos tipos de ácidos, los volátiles, eliminados por los pulmones, es decir, el CO_2 , y los fijos o no volátiles (HSO_4^- , $H_2PO_4^-$ y NH_4^+), neutralizados por los sistemas *buffer* o amortiguadores (sobre todo el HCO_3^-), los cuales luego se eliminan por secreción tubular. El principal sitio de secreción de H^+ y amonio (NH_4^+) se encuentra en las células alfa intercaladas en el túbulo colector. En el interior de la célula se producen H^+ y HCO_3^- , al igual que en la célula proximal; la anhidrasa carbónica tipo II produce los hidrogeniones, y el bicarbonato se reabsorbe por el intercambiador Cl^-/HCO_3^- , que corresponde a la isoforma AE1 (*anion exchanger 1*), de tal manera que el H^+ es secretado por la V-ATPasa. En la luz tubular, los hidrogeniones son neutralizados por el amoniaco (NH_3) para formar el ión amonio (NH_4^+) y por otros amortiguadores urinarios, siendo el más importante el fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para formar fosfato monovalente ($H_2PO_4^-$); otros amortiguadores urinarios con menor participación son la creatinina y los uratos; de esta manera, el H^+ excretado por los amortiguadores urinarios recibe el nombre de “acidez titulable”.

La glutamina se absorbe en el túbulo proximal desde la luz y el intersticio. La glutamina se cataboliza en bicarbonato y amonio. Como ya se describió, el HCO_3^- se reabsorbe por el NBC1. En contraste, el NH_4^+ se secreta en el túbulo proximal y se reabsorbe en la porción ascendente gruesa del asa de Henle; se difunde luego al intersticio medular por el sistema multiplicador contracorriente y, finalmente, es secretado por el túbulo colector. El transporte de NH_4^+ en las células intercaladas alfa se realiza a través de los canales de amonio activados por voltaje HCN_2 y los canales de amoniaco Rhcg.¹⁴

Etiología y clasificación

En la actualidad, la ATR se clasifica como tipo 1 (ATRd, defecto tubular distal), tipo 2 (defecto tubular proximal), tipo 3 (deficiencia en anhidrasa carbónica tipo II, osteopetrosis y retraso mental) y tipo 4 (variedad hipercalemica).

Por su etiología, la ATR en todas sus variedades puede ser primaria —originada por defectos genéticos en los mecanismos de transporte tubular— o secundaria —debido a otras enfermedades o al uso de fármacos o tóxicos

renales—. Las formas familiares se pueden presentar con diversos patrones hereditarios, de tal manera que la ATR distal puede ser transmitida de manera autosómica dominante o autosómica recesiva, mientras que la forma aislada de ATR proximal usualmente ocurre como una enfermedad autosómica recesiva.

La ATR primaria se considera una enfermedad rara, siendo la prevalencia de ATR distal la forma más común, de 1:1,000,000, y puede ser más frecuente (1:100,000) en personas procedentes del Norte de África, Túnez y Asia.¹⁷⁻¹⁹

ATR distal o tipo 1

En la ATR distal existe un defecto en la excreción de iones de amonio (NH_4^+) y acidez titulable; en consecuencia, el pH urinario es mayor de 6, aún en acidosis. Existe una forma clásica, caracterizada por presentarse con hipokalemia, y otra con hiperkalemia. La primera se asocia a un defecto secretor en la V-ATPasa, H^+/K^+ ATPasa e intercambiadores de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, atribuyendo la hipokalemia a pérdidas de potasio en la luz tubular; de manera concomitante, existe hipercalcemia y hipocitratemia, con producción urinaria de citratos menor de 100 mg/día; hay riesgo incrementado de nefrolitiasis y nefrocalcinosis debido a que los hidrogeniones son neutralizados en el hueso, lo que produce descalcificación ósea, además de que la presencia urinaria de citratos se relaciona con neutralización de calcio libre, que impide la formación de cristales a nivel tubular.

Dentro de las causas genéticas se incluyen las mutaciones del gen *SLC4A1*, que codifica para el intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE1); se han descrito en el sur de Asia.

La isoforma AE1 del riñón es más corta que la del eritrocito: no tiene los primeros 65 aminoácidos del AE1 del eritrocito. Según donde se encuentre la mutación en AE1, el individuo padecerá solo ATR distal o ATR distal acompañada de esferocitosis hereditaria.²⁰ Mutaciones en el AE1 del eritrocito confieren resistencia al paludismo. También, las mutaciones de dos subunidades de la bomba V-ATPasa producen ATR distal, que además se puede acompañar de sordera neurosensorial temprana o tardía. El gen *ATP6V1B1* codifica la subunidad B1 y sus mutaciones se han asociado con sordera temprana, mientras el gen *ATP6V0A4* codifica la subunidad $\alpha 4$ y sus mutaciones manifiestan sordera a partir de la adolescencia.^{13,15}

En nuestro país se reportó el primer estudio genético en nueve pacientes con ATRd en 2016; tres tenían mutaciones en *ATP6V1B1* y seis en *ATP6V0A4*, que incluyó una nueva delección y una nueva mutación en el marco de lectura en este gen.¹³

Dentro de las causas adquiridas de ATR distal en pediatría se describen principalmente medicamentos como

anfotericina B y litio, desórdenes autoinmunes como síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico, así como uropatía obstructiva.

ATR proximal (tipo II)

La ATR proximal se origina por un defecto en la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, sitio de absorción del 85 al 90% del filtrado; esta alteración provoca mayor carga de bicarbonato hacia el túbulo distal, superando su capacidad de absorción y provocando bicarbonaturia y acidosis metabólica. Se puede presentar como un defecto aislado, pero se asocia más comúnmente a una disfunción tubular proximal generalizada llamada “síndrome de Fanconi”, con presencia, además de bicarbonaturia, de glucosuria renal, fosfaturia, uricosuria, aminoaciduria y proteinuria tubular.

Como defecto aislado de la ATR proximal, se identifica una forma esporádica asociada a una capacidad disminuida de reabsorción tubular de bicarbonato, explicada por inmadurez del túbulo,²⁰ además de una forma autosómica recesiva con mutación del gen *SLC4A4*, que codifica para el cotransportador de sodio-bicarbonato (NBC) y que ocasiona acidosis metabólica severa con retardo en el crecimiento y anomalías oculares como glaucoma y cataratas.

Dentro del síndrome de Fanconi se incluyen formas hereditarias o adquiridas, siendo algunos ejemplos de las formas hereditarias la cistinosis, tirosinemia tipo 1, galactosemia, enfermedad de Wilson y mitocondriopatías. En las causas adquiridas se tiene principalmente la exposición a fármacos como aminoglucósidos, cisplatino e ifosfamida, y metales pesados como mercurio, plomo y cadmio.

ATR mixta o tipo 3

Es un trastorno autosómico recesivo raro que tiene características tanto de ATR tipo 1 como tipo 2 y se debe a la deficiencia hereditaria de anhidrasa carbónica II, con mutaciones en el gen *CAII* localizado en el cromosoma 8q22. Clínicamente se caracteriza por osteoporosis, calcificaciones cerebrales y retraso del desarrollo, además de fracturas óseas y falla del crecimiento. Esta forma de presentación clínica afecta sobre todo a pacientes con descendencia árabe o del norte de África.

ATR hiperkalémica o tipo IV

La ATR hiperkalémica se origina por un hipoaldosteronismo o por defectos en la señalización regulada por los efectos crónicos y agudos de la aldosterona (Karet 2009). Se caracteriza por pérdida urinaria de sal, acidosis metabólica de brecha aniónica normal, hiperkalemia, hiponatremia y deficiencia o resistencia al efecto de la aldosterona, lo que

ocasiona una amoniogénesis deficiente. El defecto de la acidificación se debe a una disminución de la amoniogénesis en el túbulo proximal.

El pseudohipoadosteronismo (PHA1) dominante se debe a una pérdida de la función por mutaciones en el gen que codifica el receptor de mineralocorticoides (Geller DS et al. 1998); sólo afecta al riñón y puede resolverse en forma espontánea. El PHA1 recesivo se origina por mutaciones en los genes que codifican algunas de las subunidades (alfa, beta o gamma) del canal de sodio epitelial ENaC que se localiza en las células principales del conducto colector (Chang SS et al. 1996); involucra a varios órganos, con infecciones respiratorias recurrentes y pérdida severa de sal. El PHA1 también puede desencadenarse por fármacos como espironolactona, captopril e indometacina, entre otros.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la ATR tipo 1 comprenden detención del crecimiento manifestada como disminución en la ganancia de peso y talla, anorexia, vómito, estreñimiento, poliuria, polidipsia, debilidad, bajo tono muscular, retraso en el desarrollo psicomotor, nefrocalcinosis/litiasis, sordera y raquitismo.

Cabe mencionar que la talla baja se diagnostica cuando se encuentran dos desviaciones estándar por debajo del valor normal para género y edad; existen muchas otras condiciones que pueden ocasionar talla baja y deben ser tomadas en cuenta.

En el abordaje se debe realizar una historia clínica detallada que incluya los antecedentes heredofamiliares, antecedentes perinatales, determinación de talla blanco familiar; en los antecedentes personales no patológicos, se debe hacer énfasis en el desarrollo psicomotor, la audición y, en forma importante, la alimentación. Se ha observado que muchos niños diagnosticados erróneamente con ATR en nuestro país en realidad tienen una dieta complementaria deficiente, o bien, dietas de restricción por supuestas alergias alimentarias.²¹ En los antecedentes personales patológicos es importante conocer si existen antecedentes de episodios de deshidratación, infecciones de vías urinarias, otras enfermedades como vasculitis, cirrosis, hipotiroidismo, enfermedades por atesoramiento, trasplante renal, anemia, cáncer, consumo de medicamentos o exposición a tóxicos. El examen físico debe ser cuidadoso, en búsqueda de datos que puedan sugerir malformación renal o alteración genética, e incluye somatometría completa con peso y talla, medición del perímetro cefálico en menores de tres años, toma de presión arterial, evaluación de los pabellones auriculares, evaluación ocular en búsqueda de catarata, queratopatía, coloboma; búsqueda de deformidades óseas,

clinodactilia, hemihipotrofia fasciocorporal, evaluación de columna lumbosacra, genitales externos; también debe incluirse la evaluación de fuerza y tono muscular.

La talla en menores de dos años debe ser tomada con infantómetro y en mayores de dos años con estadímetro. En el caso de prematuros, se deben emplear las curvas apropiadas para evaluar a estos pacientes considerando la edad gestacional. De ser posible, se debe calcular la velocidad de crecimiento y sospechar ATR sólo cuando se presentan los signos clínicos de esta tubulopatía. Hay una gran variedad de causas que ocasionan fallo de medro; una tubulopatía como la ATR está lejos de ser una causa frecuente, al ser una enfermedad rara por su baja prevalencia (menor a 1:10⁶).

Exámenes de laboratorio

El diagnóstico de ATR se apoya primero y esencialmente en la presencia de acidosis metabólica con hipercloremia y brecha aniónica normal. En segundo lugar, se valora la filtración glomerular por la creatinina sérica, para descartar insuficiencia renal, glucosuria, hipofosfatemia e hiperfosfatemia, que sugiera el diagnóstico de síndrome de Fanconi. Por último, se mide el pH urinario, potasio plasmático y urinario, cálculo de fracción excretada de bicarbonato y brecha urinaria como método indirecto para el cálculo de amonio, para la caracterización de ATR. Tras el diagnóstico, se valora si es primaria o secundaria para brindar el tratamiento correspondiente.

Según la guía reciente CENETEC, cuando el paciente es detectado por talla baja, se recomienda tomar los exámenes siguientes:³ en sangre: biometría hemática completa con velocidad de sedimentación globular, creatinina sérica, urea, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, transaminasas, gasometría venosa sin torniquete; examen general de orina, coproparasitoscópico seriado.

Para el diagnóstico de acidosis metabólica deben considerarse los valores de bicarbonato normales de acuerdo con la edad. Es importante tener en cuenta que la altitud afecta los niveles de bicarbonato: por cada 1,000 metros por arriba del nivel del mar, el bicarbonato disminuye 0.5 mEq/L en sujetos con exposición aguda y 1.5 mEq/L en individuos aclimatizados.²² En general, se considera acidosis metabólica cuando el valor de HCO₃ es < 18 mEq/L en niños menores de dos años de edad, < 19 mEq/L en aquellos de 2-5 años y < 20 mEq/L en mayores de cinco años.

Si se encuentra acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica normal, se debe hacer nuevos estudios para corroborar el diagnóstico: en sangre, gasometría venosa (segunda determinación), sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, creatinina, urea, ácido úrico, albúmina; en orina:

examen general de orina, determinación de calcio, sodio, potasio, cloro, fósforo y creatinina.

Cálculo de las fracciones excretadas y reabsorción tubular de fosfatos

Existen pruebas funcionales descritas para el diagnóstico de ATR, que no son realizadas de manera rutinaria por ser laboriosas y requerir de una metodología especial para su realización, a no ser que sea necesario la mejor caracterización del problema de acidificación.¹¹ La prueba clásica para el diagnóstico es la de acidez titulable, que determina la excreción neta de ácido durante acidosis espontánea, o bien, tras la administración de ácido, proporcionado sobre todo en caso de acidosis leve; de manera tradicional, se usa una dosis de 150-300 mg/kg de cloruro de amonio (NH_4Cl); la orina es recolectada por cuatro a ocho horas para la cuantificación del pH urinario, acidez titulable (se define como la cantidad de NaOH necesaria para incrementar el pH urinario a 7.4) y amonio. En esta prueba, la respuesta normal consiste en la disminución del pH urinario a menos de 5.2 y un aumento de la acidez titulable por arriba de 33 mEq/min/1.73 m²SC, con amonio medido por arriba de 46 mEq/min/1.73 m².

Otro método diagnóstico es la prueba con furosemida o sulfato de sodio, que ayuda a determinar el mecanismo del defecto de acidificación en el túbulo contorneado distal. Las respuestas a la furosemida o al sulfato de sodio ayudan a determinar el sitio posible y el mecanismo del defecto de acidificación.²³ La prueba con furosemida se inicia con la toma de una muestra basal de orina y posteriormente, la administración en bolo de 1 a 2 mg/kg del fármaco y la toma de muestras de orina horarias para determinar concentración de K^+ y pH urinario. En algunos protocolos, se lleva a cabo la administración oral de fludrocortisona (1 mg) la noche previa al estudio para incrementar la respuesta esperada. La furosemida causa un incremento en la liberación distal de Na^+ y Cl^- . El Na^+ es reabsorbido, pero la reabsorción insuficiente de Cl^- provoca electronegatividad luminal, con incremento en la secreción de hidrogeniones.^{11,23}

Si se corrobora el diagnóstico de ATR, se debe establecer el tipo según la clasificación antes mencionada y realizar ultrasonido renal para evaluar la morfología renal y si existe nefrocalcinosis; también es recomendable solicitar una evaluación audiológica, oftalmológica y, si se confirma que es una ATR primaria, solicitar el estudio genético.

En un trabajo realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" para evaluar si existía relación entre alergia alimentaria y ATR —concepto frecuente entre pediatras mexicanos— evaluamos a 170 pacientes con diagnóstico previo de ATR, en quienes se suspendió el

tratamiento alcalinizante para ser valorados nuevamente en forma exhaustiva, incluyendo gasometría, electrolitos séricos y urinarios, y evaluación por el Departamento de Alergia. Se pudo corroborar ATR sólo en tres pacientes (1.8%); dos eran ATR proximales, secundarias a cistinosis que no se habían diagnosticado antes, y una ATR distal. En estos tres casos se hizo el estudio genético.²⁴ Como era de esperarse, no hubo relación entre alergia alimentaria y ATR, y la causa más frecuente de detención de crecimiento fue la deficiencia alimenticia en 57 pacientes (34%); además, se encontraron otras causas del fallo de medro: endocrinas, genéticas, neurológicas, insuficiencia renal, mitocondriopatías, entre otras. Quedó manifiesto que es importante educar a las nuevas generaciones de pediatras en el estudio cuidadoso de los niños con falla de medro.²⁵

TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento para la ATR no sólo se enfocan en la corrección de las anomalías bioquímicas, sino también en fundamentar la mejoría en el crecimiento de los pacientes y prevenir la progresión de la nefrocalcinosis y el desarrollo de insuficiencia renal crónica a todas las edades. La base del tratamiento es la administración continua de cantidades apropiadas de alcalinizante, en forma ya sea de bicarbonato o de citratos. El aporte alcalino deberá compensar las pérdidas urinarias de HCO_3^- y el ácido generado por el catabolismo de proteínas y el crecimiento esquelético. Los alcalinizantes más usados son el bicarbonato de sodio, mezclas de bicarbonato de sodio y potasio, así como soluciones de citratos; habitualmente, con dosis de 3 a 5 mEq/kg/día en la ATR distal y de 10 a 15 mEq/kg/día en la ATR proximal, divididas en tres a cuatro tomas. Como regla general, se inicia el tratamiento con dosis bajas y se ajusta cada tres a cuatro días hasta corregir la acidosis metabólica. El problema en niños pequeños es la aceptación del alcalinizante, por lo que su mezcla con agua, jugo o leche es válida para el apego adecuado al tratamiento. En pacientes de esta edad, por lo general, es mejor tolerado el tratamiento en forma de citrato que como bicarbonato. En niños mayores existe la opción para la deglución de cápsulas con bicarbonato o citrato de sodio o potasio.¹¹ Se recomienda administrar después de la ingesta de alimentos para prevenir las molestias gastrointestinales, proporcionar agua o algún líquido después de su consumo y, de preferencia, lavarse los dientes para evitar el daño al esmalte.

Los efectos adversos del tratamiento incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, sangrado del tubo digestivo, diarrea, edema, hipertensión arterial, sed, orina alcalina, disuria, infección de vías urinarias, daño al esmalte de los

dientes. Por lo tanto, el tratamiento sólo lo deben recibir los pacientes con la certeza del diagnóstico.

Se desconoce cuáles son los efectos a largo plazo de un aporte alto e innecesario de sal en la infancia, pero ciertamente la ingesta de sal se relaciona con el desarrollo de hipertensión arterial y muerte por enfermedad cardiovascular.^{26,27} Los cambios en el pH gastrointestinal por diversos medicamentos se han relacionado con disbiosis intestinal; si bien no se ha descrito en específico qué sucede con el uso crónico de bicarbonato o citrato,²⁸ se sabe que fármacos que disminuyen la acidez gástrica como los inhibidores de la bomba de protones se relacionan con sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado que incrementa el riesgo de infecciones intestinales por *Clostridium difficile* y otras.²⁹ Un estudio reciente encontró que la adición de sal a la dieta induce a disfunción neurovascular y cognitiva, con elevación de interleucina 17 en plasma.³⁰

Agradecimientos

Apoyo de Fondos Federales, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", protocolo HIM/2012/036.

REFERENCIAS

- Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56 (1): 38-54.
- Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Over-diagnosis of renal tubular acidosis in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2012; 64 (4): 399-401.
- CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la acidosis tubular renal en pacientes pediátricos: Guía de evidencias y recomendaciones 2016 [Acceso: 16/01/2018]. Disponible en: <http://cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-255-16/ER.pdf>.
- Lightwood R. Calcium infarctum of the kidneys in infants. *Arch Dis Child*. 1935; 10 (57): 205-206.
- Butler A, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J Pediatr*. 1936; 8 (4): 489-499.
- Pines KL, Mudge GH. Renal tubular acidosis with osteomalacia; report of 3 cases. *Am J Med*. 1951; 11 (3): 302-311.
- Rodríguez-Soriano J, Boichis H, Stark H, Edelmann CM Jr. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res*. 1967; 1 (2): 81-98.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr*. 1982; 101 (5): 669-676.
- Rodríguez-Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (8): 2160-2170.
- Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, Tashian RE, Hewett-Emmett D, Guibaud P et al. Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med*. 1985; 313 (3): 139-145.
- Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 2013; 70 (3): 178-194.
- Guerra-Hernández N, Matos-Martínez M, Ordaz-López KV, Camargo-Muñiz MD, Medeiros M, Escobar-Pérez L. Clinical and biochemical findings in Mexican patients with distal renal tubular acidosis. *Rev Invest Clin*. 2014; 66 (5): 386-392.
- Escobar LI, Simian C, Treard C, Hayek D, Salvador C, Guerra N et al. Mutations in ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes cause recessive distal renal tubular acidosis in Mexican families. *Mol Genet Genomic Med*. 2016; 4 (3): 303-311.
- Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H⁺ excretion. *Nefrología*. 2013; 33 (3): 289-296.
- Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Curr Genomics*. 2009; 10 (1): 51-59.
- Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr*. 2014; 164 (4): 691-698.e1.
- Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, Strompf L, Loirat C, Baudouin V et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (5): 1437-1443.
- Mejía N, Santos F, Claverie-Martín F, García-Nieto V, Ariceta C, Castaño L et al. RenalTube: a network tool for clinical and genetic diagnosis of primary tubulopathies. *Eur J Pediatr*. 2013; 172 (6): 775-780.
- Elhayek D, Perez de Nanclares G, Chouchane S, Hamami S, Mlika A, Troudi M et al. Molecular diagnosis of distal renal tubular acidosis in Tunisian patients: proposed algorithm for Northern Africa populations for the ATP6V1B1, ATP6V0A4 and SCL4A1 genes. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 119.
- Leumann EP, Steinmann B. Persistent and transient distal renal tubular acidosis with bicarbonate wasting. *Pediatr Res*. 1975; 9 (10): 767-773.
- Navarrete-Rodríguez EM, Del Río-Navarro BE, García-Aranda JA, Medeiros M, Enciso-Peláez S, García-Hernández HR et al. Implicaciones nutricionales de las dietas de eliminación. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 2015; 72 (2): 112-117.
- Ramírez-Sandoval JC, Castilla-Peón MF, Gotés-Palazuelos J, Vázquez-García JC, Wagner MP, Merelo-Arias CA et al. Bicarbonate values for healthy residents living in cities above 1500 meters of altitude: a theoretical model and systematic review. *High Alt Med Biol*. 2016; 17 (2): 85-92.
- García-Nieto V, Monge M, Hernández-Hernández L, Callejón A, Yanes MI, García-Rodríguez VE. Study of the renal acidification capacity in children diagnosed of idiopathic hypercalciuria. *Nefrología*. 2003; 23 (3): 219-224.
- Medeiros M, Enciso S, Hernández AM, García-Hernández HR, Toussaint G, Pinto C et al. Case report of renal tubular acidosis and misdiagnosed. *Nefrología*. 2016; 36 (3): 323-325.
- Enciso S, Muñoz-Arizpe R, Hernández AM, García-Hernández HR, Toussaint G, Pinto C et al. Mitos y realidades de la ATR. *Arch Latin Nefr Ped*. 2016; 16 (2): 40-48.
- Mozaffarian D, Singh GM, Powles J. Sodium and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2014; 371 (22): 2138-2139.
- Farquhar WB, Edwards DG, Jurkovic CT, Weintraub WS. Dietary sodium and health: more than just blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (10): 1042-1050.
- Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (3): 332-345.
- Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion*. 2018; 97 (2): 195-204.
- Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, Wang G, Racchumi G, Chang H et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat Neurosci*. 2018; 21 (2): 240-249.